

Сочетанная инфекция ТБ/ВИЧ – эпидемиологические данные по Европейскому региону ВОЗ – клиническое ведение сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ

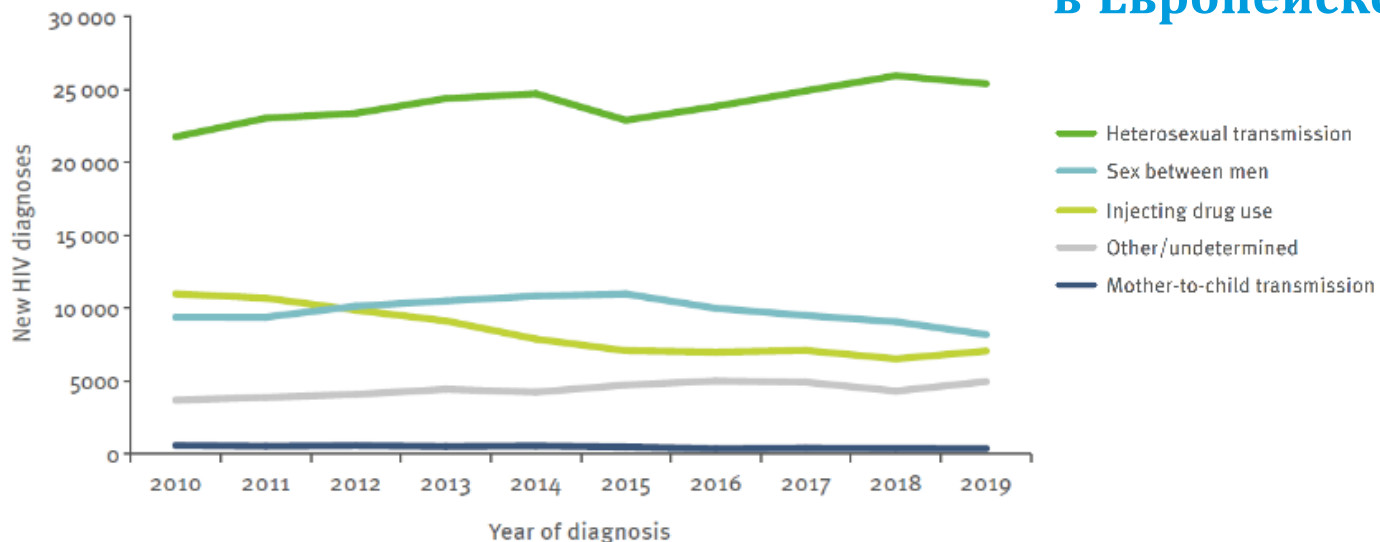


World Health Organization
UNited ACTION FOR BETTER HEALTH
REGIONAL OFFICE FOR Europe

Март 2020 г.

Д-р Elena Vovc

Новые случаи ВИЧ-инфекции в разбивке по путям распространения Европейский регион ВОЗ, 2010–2019 гг.

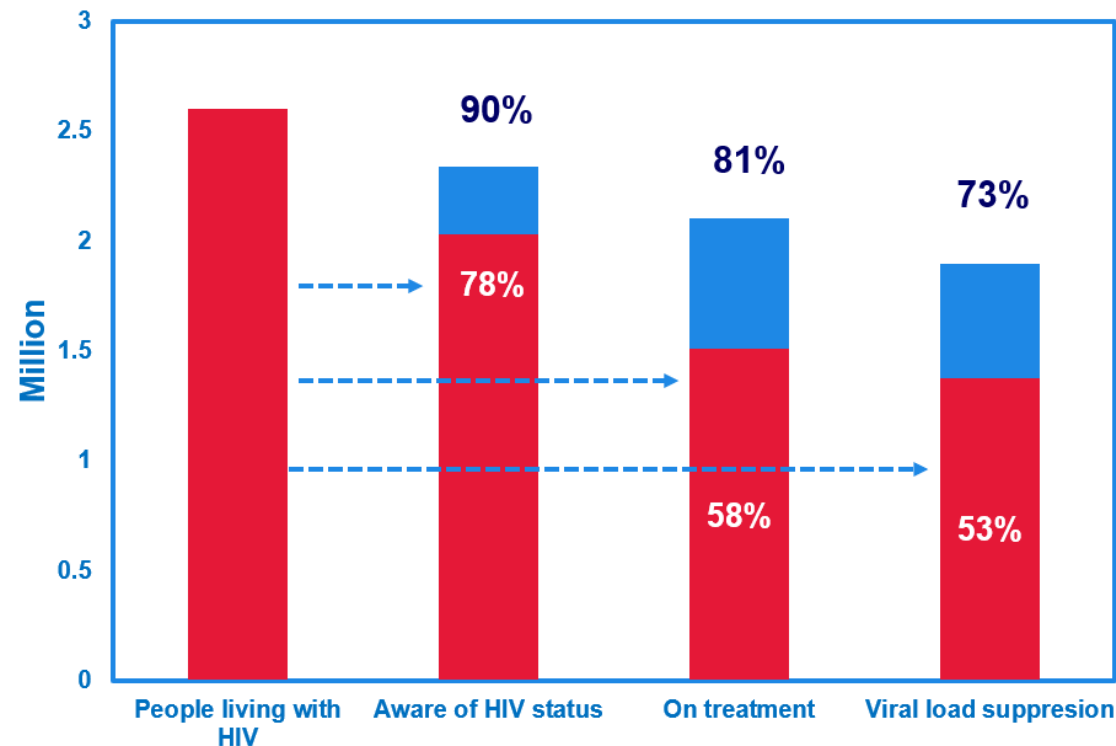


Тенденции эпидемии ВИЧ-инфекции в Европейском регионе ВОЗ, 2019 г.



&

Тестирование на ВИЧ и каскад лечения, Европейские регион ВОЗ, 2019 г.

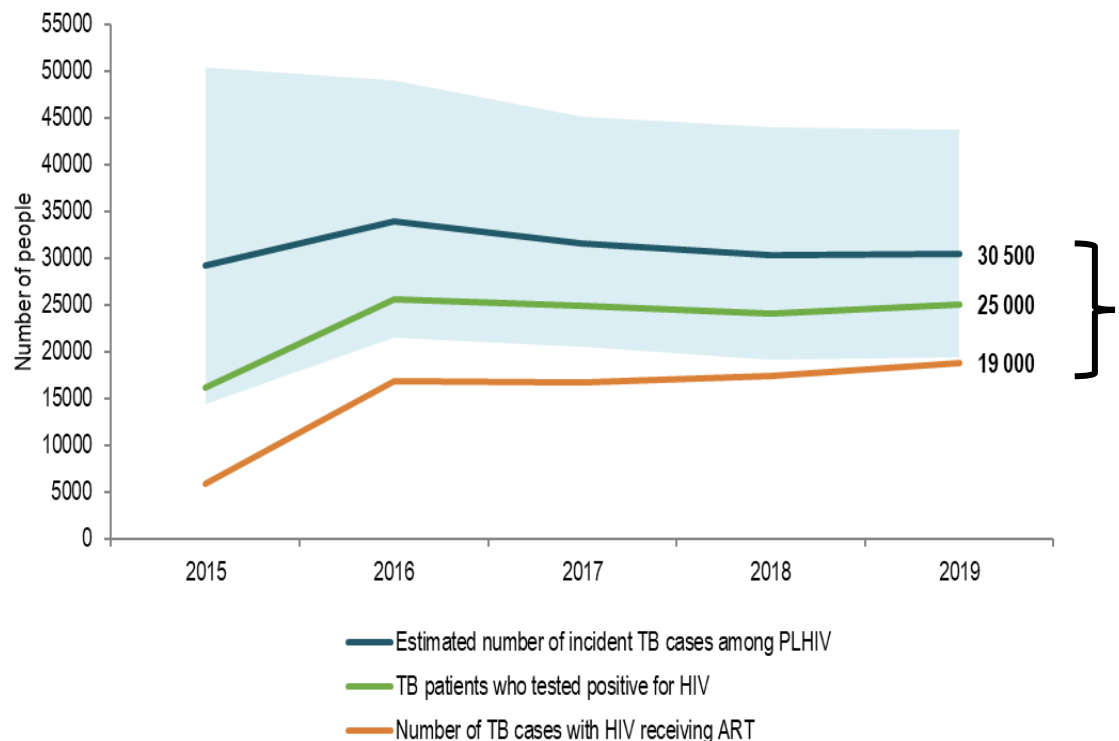


Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции остается сложной проблемой с некоторыми вариациями по путям распространения и возрастным группам



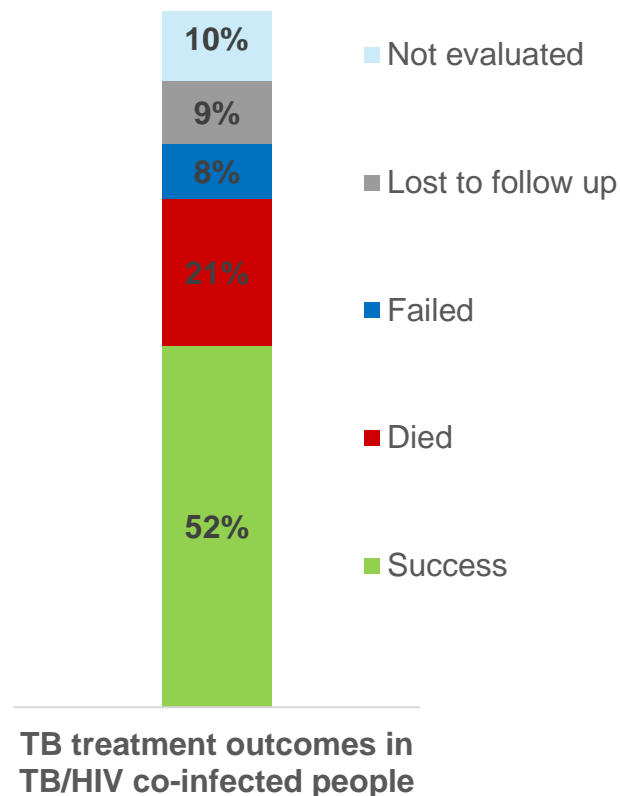
Число установленных диагнозов сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ и каскад лечения, Европейские регион ВОЗ, 2019 г.

Результаты лечения ТБ и ПЛТ среди ЛЖВ в Европейском регионе ВОЗ, 2019 г.



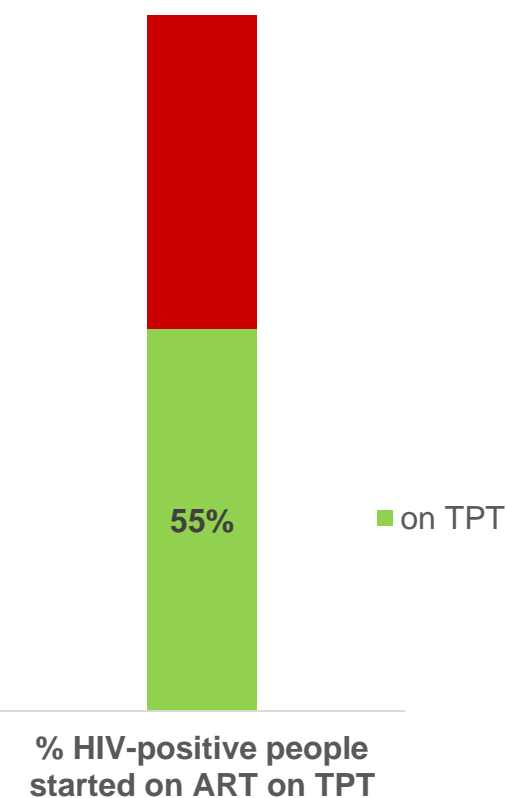
В 2019 г. **82%** расчетных новых пациентов с ТБ/ВИЧ в Европейском регионе ВОЗ знали о своем ВИЧ-статусе
76% от зарегистрированных ВИЧ-положительных людей с ТБ начали АРТ в 2019 г.

38%
пробел в
АРТ

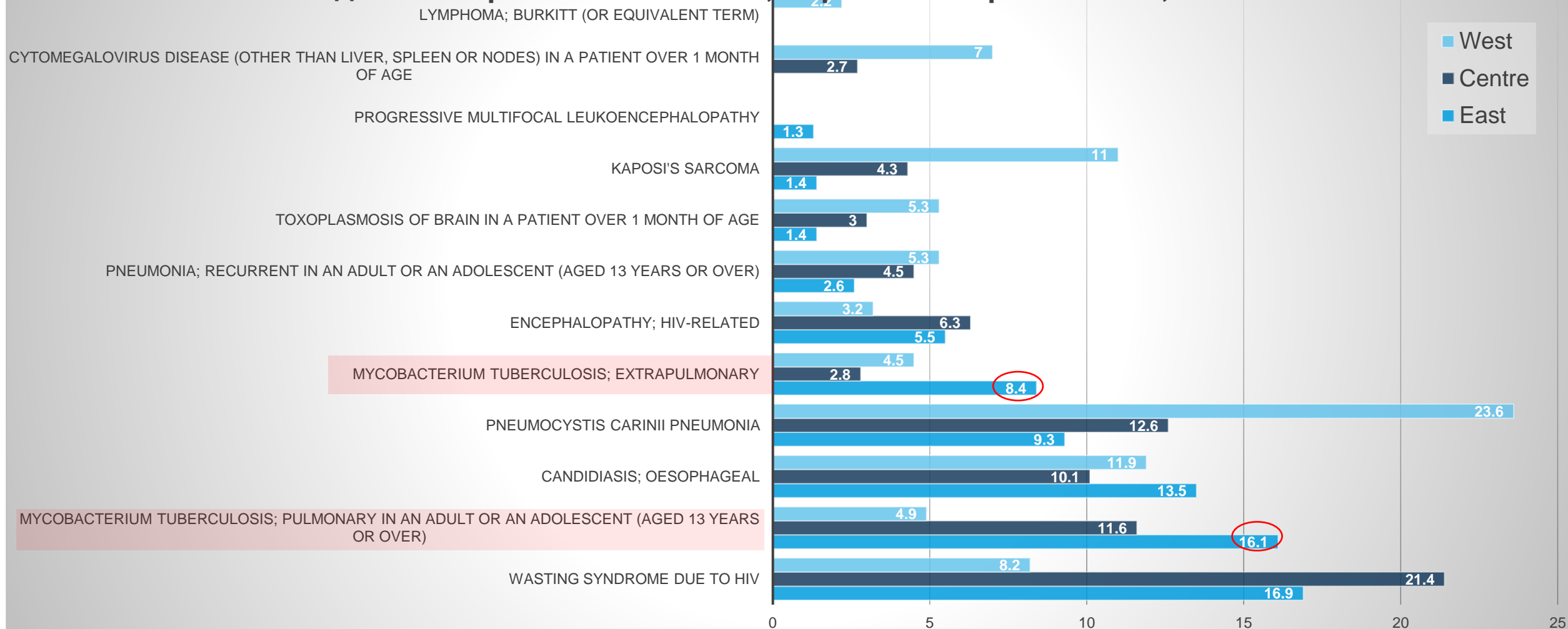


В 2019 г. **52%** ВИЧ+ людей с ТБ успешно пролечились от ТБ. Этот показатель ниже глобального, зарегистрированного на уровне **76%**

В 2019 г., **55%** ЛЖВ начали профилактическое лечение ТБ параллельно с АРТ



Наиболее распространенные СПИД-индикаторные заболевания, диагностированные в 2019 г., Европейский регион ВОЗ, %



Туберкулез (ТБ) у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ)

- Среди примерно 38 миллионов **ЛЖВ** риск развития активного туберкулеза в 19 раз выше (диапазон 15-22), чем среди людей без ВИЧ.
- Туберкулез является основной причиной госпитализации и смерти среди ЛЖВ.
- Среди людей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТБИ) сочетанная **ВИЧ**-инфекция является **самым серьезным фактором риска прогрессирования заболевания.**
- Профилактическое лечение туберкулеза **эффективно**, в том числе и у **ЛЖВ.**

Ключевые группы населения имеют плохой доступ к услугам по борьбе с ВИЧ и туберкулезом

THE RISK OF HIV ACQUISITION COMPARED TO THE GENERAL POPULATION:

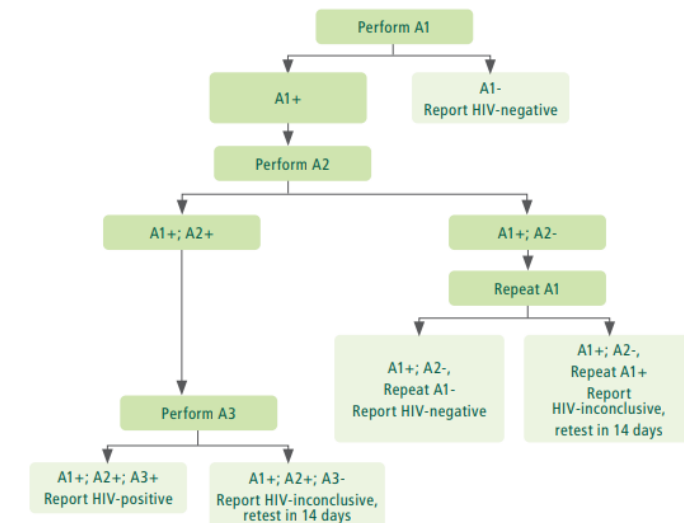
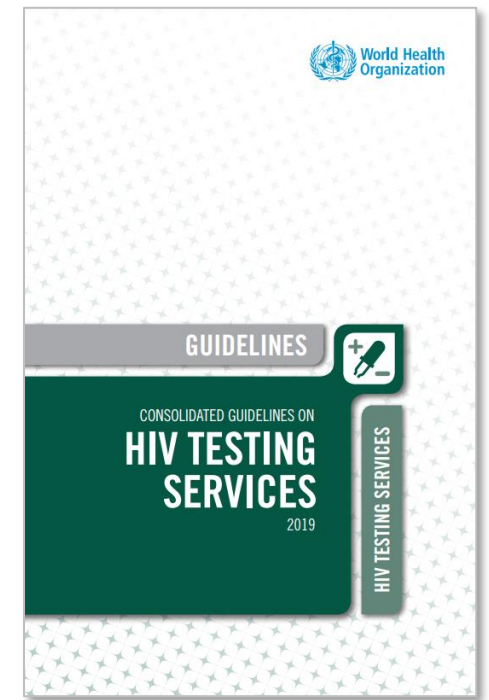


SOURCE: UNAIDS GLOBAL AIDS UPDATE 2020

Руководство по тестированию на ВИЧ-инфекцию (декабрь 2019 г.)

1. **Demand creation:** **NEW** **Good practice statement** highlighting evidence-based approaches and considerations for the use of incentives for HIV testing services, including linkage.
2. **Counselling message:** **Updated** messages and guidance on concise communications with emphasis on linkage and latest information on the benefits of treatment and prevention services. (**no individual pre-test counselling**)
3. **HIV self-testing:** **Updated** HIV self-testing should be offered as an approach to HIV testing services (*strong recommendation, moderate-quality evidence*).
4. **Social network-based approaches:** **NEW** Social network-based approaches can be offered as an HIV testing approach for key populations as part of a comprehensive package of care and prevention (*conditional recommendation, very low-quality evidence*).
5. **HIV testing strategies:** **Updated**. In response to changes in the HIV epidemic, WHO encourages countries to move toward using three consecutive reactive tests to provide an HIV-positive diagnosis.
6. **Western blotting:** **NEW** Western blotting and line immunoassays should not be used in national HIV testing strategies and algorithms (*strong recommendation, low-quality evidence*).

С учетом новейших диагностических технологий диагноз ВИЧ-инфекции может быть подтвержден быстро и этот процесс не должен занимать более 14 дней



A1: Assay 1 (first test); A2: Assay 2 (second test); A3: Assay 3 (third test).

Intervention	Individual benefit	Community benefit
Antiretroviral therapy	Decreased risk of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection and active TB; decreased risk of XDR-TB and MDR-TB	Prevention of HIV transmission to partners and children; decreased incidence and prevalence of HIV infection; decreased incidence and prevalence of TB, including XDR-TB and MDR-TB
Intensified case finding for TB	Earlier TB diagnosis and treatment; reduced morbidity and mortality; earlier use of isoniazid preventative therapy for persons found not to have TB	Diminished transmission of <i>M. tuberculosis</i> to health care workers, clients, partners, families, and the community; decreased incidence and prevalence of TB, including XDR-TB and MDR TB
Infection control for TB	Decreased risk of infection with <i>M. tuberculosis</i> and development of active TB; decreased risk of reinfection with <i>M. tuberculosis</i> , including XDR-TB and MDR-TB	Diminished transmission of <i>M. tuberculosis</i> to health care workers, clients, partners, families, and communities; decreased incidence and prevalence of TB, including XDR-TB and MDR-TB
Isoniazid preventative treatment	Reduction in the risk of active TB; prevention of <i>M. tuberculosis</i> infection	Decreased incidence and prevalence of TB; decreased transmission of <i>M. tuberculosis</i> , including XDR-TB and MDR-TB
Combined HIV prevention ^a	Decreased risk of HIV infection; earlier diagnosis and treatment of HIV infection; decreased HIV/AIDS-related illnesses; decreased risk of <i>M. tuberculosis</i> infection and active TB; decreased risk of XDR-TB and MDR-TB	Diminished incidence, prevalence, and transmission of HIV infection; diminished transmission of <i>M. tuberculosis</i> infection, diminished incidence and prevalence of TB; decreased incidence and prevalence of XDR-TB and MDR-TB

NOTE. ART, antiretroviral therapy; MDR, multidrug-resistant; XDR, extensively drug-resistant.

^a Partial list includes behavior modification; couples counseling and testing for HIV with improved access to testing for clients to TB services, partners, and family members; early access to ART, including for patients with TB, partners, and family members with HIV infection; and structural interventions (eg, socioeconomic and legal).



Мероприятия по профилактике туберкулеза (ТБ) у людей, живущих с ВИЧ

- **Антиретровирусная терапия**
- **Стратегия ВОЗ:**
 1. Усиление работы по выявлению случаев заболевания (УВС)
 2. Профилактическое лечение изониазидом (ПЛИ)
 3. Противотуберкулезный инфекционный контроль (ПИК)
- **Комбинированная профилактика ВИЧ-инфекции**

<https://www.who.int/hiv/topics/tb/3is/en/>

Granich R. et al. Preventing TB in People Living with HIV • CID 2010:50 (Suppl 3)

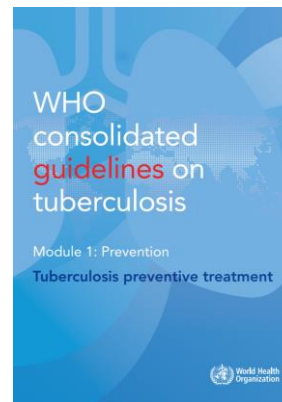
doi: 10.1086/651494 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20397951/>

Лечение ЛТБИ у людей, живущих с ВИЧ

Рекомендации ВОЗ

Взрослые и подростки, живущие с ВИЧ, с неизвестным или положительным результатом туберкулиновой кожной пробы (ТКП) и без активного туберкулеза, **должны получать профилактическое лечение:**

монотерапия изониазидом в течение не менее 6 месяцев (профилактическая терапия изониазидом, ПЛИ) ИЛИ лечение по схемам, содержащим рифамицины (рифампицин или рифапентин).

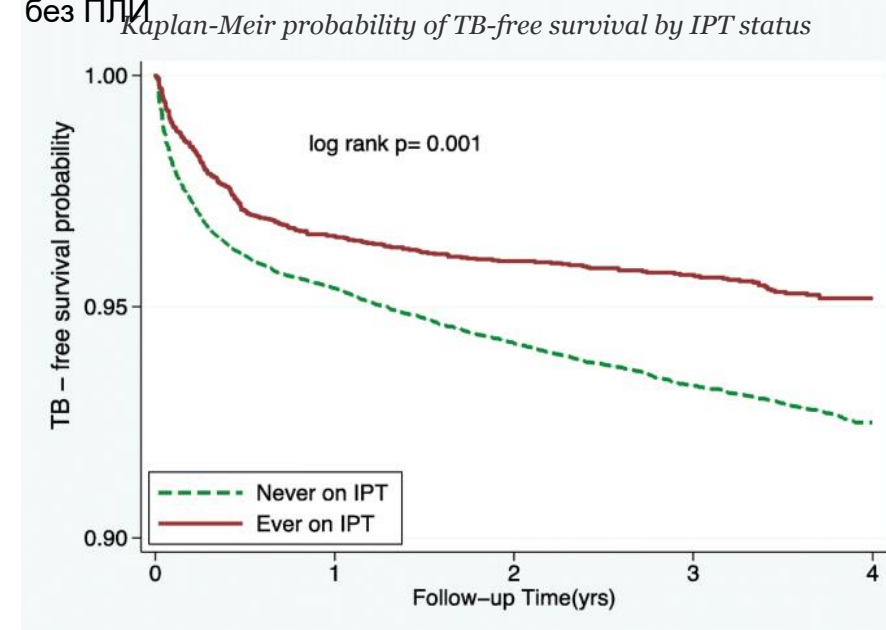


- 6 или 9 месяцев ежедневного приема изониазида (профилактическое лечение изониазидом (ПЛИ) (у ЛЖВ снижает риск развития ТБ на 33%)
- 3 месяца еженедельного приема рифапентина плюс изониазид
- 3 месяца ежедневного приема изониазида плюс рифампицин
- В качестве альтернативы могут быть предложены следующие варианты:
 - ежедневный прием рифапентина плюс изониазид в течение 1 месяца
 - 4 месяца ежедневного приема одного рифампицина
- 36 месяцев ежедневного ПЛИ в условиях высокой распространенности ТБ для ЛЖВ независимо от АРТ и иммуносупрессии

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/9789240001503-eng.pdf>



Вероятность отсутствия туберкулеза в конце периода наблюдения между пациентами с ПЛИ и пациентами без ПЛИ



Пациенты, получавшие ПЛИ, имели более высокую вероятность отсутствия туберкулеза в конце периода наблюдения по сравнению с теми, кто никогда не получал ПЛИ (лог. позиция $P=0.001$).

Sabasaba, A., Mwambi, H., Somi, G. *et al.* Effect of isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence and associated risk factors among HIV infected adults in Tanzania: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 19, 62 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3696-x>

Современные и новые схемы профилактического лечения туберкулеза + доказательные данные их использования со схемами антиретровирусной терапии (АРТ)

Table 1. Tuberculosis preventive therapy and antiretroviral therapy co-administration

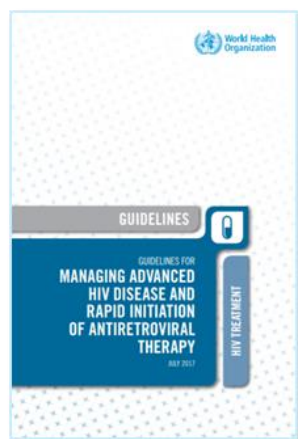
TPT regimen	WHO Recommendation for the TPT regimen	Recommended for children	Compatible ART	Supporting evidence and ongoing DDI trials	Knowledge gaps
IPT	Strong recommendation	Any age	Any		Ideal length of treatment Use in pregnancy
3HR	Strong recommendation	Any age	Any NRTI, possibly including TAF EFV 600 mg QD EFV 400 mg QD with HR DTG 50 mg BID (Adults only) RAL 800 BID	RIFT (TAF + RIF in HV) study [42] STRIDE study [43] Cerrone et al. [37] INSPIRING trial ongoing [44] Taburet et al.[45]	TAF/FTC + RIF in patients with HIV – study in progress in South Africa
3HP	Conditional recommendation	>2 years old only	EFV 600 mg QD DTG 50 mg QD RAL 400 mg BID	Farenc et al. [46] DOLPHIN study [36] Weiner et al. [47]	3HP dosing for children <2 years old 3HP with TAF – healthy volunteer study in progress at US NIH NCT03510468
1HP	Under review	>13 years old only	EFV 600 mg QD	BRIEF-TB PK study [48]	1HP dosing for children <13 years old 1HP with TAF 1HP with dolutegravir – ACTG trial in development (A5372)

1HP, one month daily isoniazid and rifapentine; 3HP, 3 months weekly isoniazid and rifapentine; 3HR, 3 months isoniazid and rifampin; ART, antiretroviral therapy; DDI, drug-drug interaction; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; HV, healthy volunteer; IPT, isoniazid preventive therapy; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PK, pharmacokinetics; RAL, raltegravir; TAF, tenofovir alafenamide; TPT, tuberculosis preventive therapy; WHO, World Health Organization.

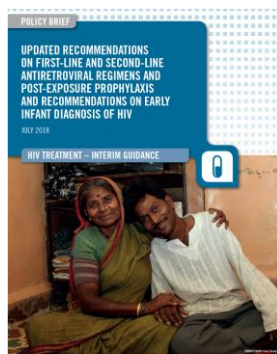
Быстрое начало ART (рекомендации ВОЗ)

ART необходимо начинать сразу после подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции при отсутствии ТБ и не позднее чем через 7 дней после подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции

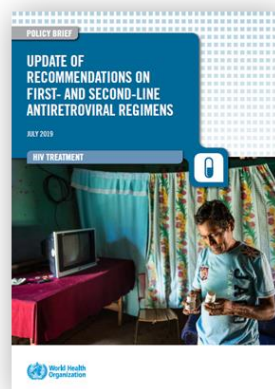
Со ссылкой на руководства ВОЗ 2016-2019 гг.



2016
(TLE)



Июль 2018
(переход к
TLD)



Июль 2019
(TLD для
всех)

RT initiation in patients with TB/HIV co-infection

ART should be started in all TB patients living with HIV regardless of their CD4 cell count

(Strong recommendation, high certainty in the evidence).

- TB treatment should be initiated first, followed by ART as soon as possible within the first 8 weeks of treatment
(Strong recommendation, high certainty in the evidence).
- HIV-positive patients with CD4 counts less than 50 cells/mm³ should receive ART within the first 2 weeks of initiating TB treatment.

В новых рекомендации по ART 2021 г. время начала ART для пациентов с сочетанной инфекцией ТБ-ВИЧ может быть пересмотрено.

Режимы АРТ, руководства ВОЗ 2019 г.



Table 1. Preferred and alternative first-line ART regimens

Population	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen	Special circumstances
Adults and adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^a	TDF + 3TC + EFV 400 mg ^b	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg ^b AZT + 3TC + EFV 600 mg ^b TDF + 3TC (or FTC) + PI/r ^b TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAF ^c + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG ^a
Children	ABC + 3TC + DTG ^d	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL ^a TAF + 3TC (or FTC) + DTG ^f	ABC + 3TC + EFV (or NVP) AZT + 3TC + EFV ^g (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Neonates	AZT + 3TC + RAL ^h	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r ⁱ

3TC: lamivudine; ABC: abacavir; AZT: zidovudine; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabine; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NVP: nevirapine; PI/r: protease inhibitor boosted with ritonavir; RAL: raltegravir; TAF: tenofovir alafenamide; TDF: tenofovir disoproxil fumarate.

^aEffective contraception should be offered to adult women and adolescent girls of childbearing age or potential. DTG can be prescribed for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception if they have been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and until the end of the first trimester). If women identify pregnancy after the first trimester, DTG should be initiated or continued for the duration of the pregnancy (Box 2).

^bEFV-based ART should not be used in settings with national estimates of pretreatment resistance to EFV of 10% or higher. DTG-based ART is preferred, and if DTG is unavailable, a boosted PI-based regimen should be used. The choice of PI/r depends on programmatic characteristics.

^cTAF may be considered for people with established osteoporosis and/or impaired kidney function.

^dFor age and weight groups with approved DTG dosing.

^eRAL should be used as an alternative regimen only if LPV/r solid formulations are not available.

^fFor age and weight groups with approved TAF dosing.

^gEFV should not be used for children younger than three years of age.

^hNeonates starting ART with an RAL-based regimen should transition to an LPV/r solid formulation as soon as possible.

ⁱLPV/r syrup or granules can be used if starting after two weeks of age.



ВОЗ рекомендует генотипирование только при проведении АРТ препаратами 3-й линии с целью оптимизации лечения.

Страны также должны проводить один раз в 3 года опросные исследования по PDR и ADR для мониторинга ЛУ ВИЧ

Table 2. Preferred and alternative second-line ART regimens

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents ^a	TDF ^b + 3TC (or FTC) + DTG ^c	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r ^d
	TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	AZT + 3TC + DTG ^c	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r or DRV/r) ^d
	AZT + 3TC + EFV (or NVP)	TDF ^b + 3TC (or FTC) + DTG ^c	TDF ^b + 3TC (or FTC) + ATV/r (or LPV/r or DRV/r) ^d
Children and infants	ABC + 3TC + DTG ^e	AZT + 3TC + LPV/r (or ATV/r) ^f	AZT + 3TC + DRV/r ^g
	ABC (or AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (or ABC) + 3TC + RAL
	ABC (or AZT) + 3TC + EFV	AZT (or ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (or ABC) + 3TC + LPV/r (or ATV/r) ^f
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG ^e	ABC + 3TC + LPV/r (or ATV/r ^f or DRV/r ^g)

3TC: lamivudine; ABC: abacavir; ATV/r: atazanavir/ritonavir; AZT: zidovudine; DRV/r: darunavir/ritonavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabine; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NVP: nevirapine; RAL: raltegravir; TDF: tenofovir disoproxil fumarate.

^aSequencing if PIs are used in first-line ART: ATV/r (or LPV/r or DRV/r depending on programmatic considerations) + TDF + 3TC (or FTC) and then AZT + 3TC + DTG in second-line ART.

^bEffective contraception should be offered to adult women and adolescent girls of childbearing age or potential. DTG can be prescribed for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception if they have been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and until the end of the first trimester). If women identify pregnancy after the first trimester, DTG should be initiated or continued for the duration of the pregnancy (Box 2).

^cTAF (tenofovir alafenamide) can be used as an alternative NRTI in special situations for adults and adolescents.

^dRAL + LPV/r can be used as an alternative second-line ART regimen for adults and adolescents.

^eThe European Medicines Agency currently only approves DTG for children weighing at least 15 kg and more widely for children weighing more than 20 kg who can take adult 50-mg film-coated tablets. Studies are ongoing to determine dosing for younger children, with approval expected in early 2020, but the 2016 WHO recommendations for second-line ART still hold (PI-based for children for whom NNRTIs have failed and RAL for children for whom LPV/r has failed). TAF (tenofovir alafenamide) can be used as an alternative NRTI in children weighing at least 25 kg.

^fATV/r can be used as an alternative to LPV/r for children older than three months, but the limited availability of suitable formulations for children younger than six years, the lack of a fixed-dose formulation and the need for separate administration of the ritonavir booster should be considered when choosing this regimen.

^gDRV should not be used for children younger than three years and should be combined with appropriate dosing of ritonavir.

Режимы с препаратами 3-й линии

- DRV/r^a + DTG ± 1-2 НИОТ

а) для ЛЖВ на АРТ с лечением ИП в анамнезе рекомендуемая доза DRV/r должна составлять 600 мг/100 мг 2 раза в сутки.

Предпочтительные и альтернативные схемы АРТ 1-й и 2-й линии для лечения сочетанных инфекций туберкулеза и ВГВ



Популяция		Режим АРТ с препаратами первой линии
		TDF/FTC + Долутегравир
		50 мг два раза в день с рифампицином или переключиться на рифабутин
Сочетанная инфекция ВИЧ и ТБ		TDF/FTC/Эфавиренц 400 мг
	EFV 400 мг может назначаться совместно с рифампицином (хорошо переносится и концентрация в плазме поддерживается выше уровней, считающихся эффективными)	

Популяция		Режим с препаратами второй линии
Сочетанная инфекция ВИЧ и ТБ	При использовании рифампицина в схеме лечения ТБ	Оптимизированная основа НИОТ плюс двойная доза DTG (то есть DTG 50 мг два раза в день) или двойная доза LPV/r (то есть LPV/r 800 мг/200 мг два раза в день))^{acd}
	При использовании рифабутина в схеме лечения ТБ	Оптимизированная основа НИОТ плюс DTG или усиленные схемы, содержащие ИП, в стандартных дозировках^{ac}

Сочетанная инфекция ВИЧ и ВГВ	AZT + TDF + 3TC (or FTC) + (DTG или ATV/r или LPV/r)^{bd}
-------------------------------	--

•a) Если TDF + 3TC (или FTC) использовались в качестве основы НИОТ в безуспешном режиме с препаратами 1-й линии, AZT+3TC следует использовать во 2-й линии и наоборот.

•b) DRV/r может быть использован в качестве альтернативного варианта ИП.

•c) У женщин детородного возраста и девочек-подростков DTG можно использовать, если они получают надежные средства контрацепции и полностью информированы, а польза перевешивает риск.

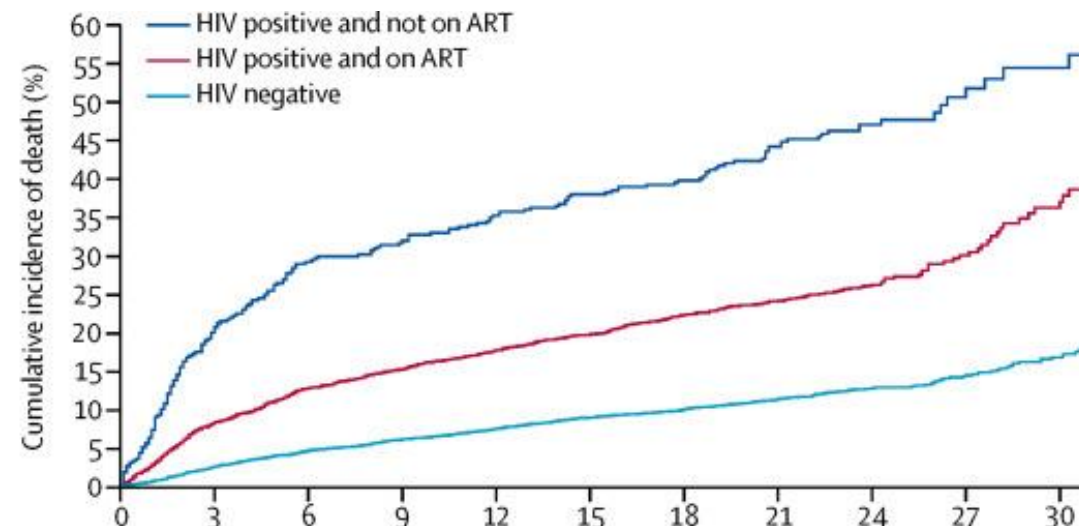
•d) Стандартная доза LPV с откорректированной дозой RTV (то есть LPV400 мг/ RTV 400 мг два раза в день) может быть использована в качестве альтернативных вариантов.

Применение АРТ и эффективных противотуберкулезных препаратов ассоциировано со значительно более низкими показателями смертности

“Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией использование по крайней мере одного препарата группы А ВОЗ и целевое применение *моксифлоксацина, левофлоксацина, бедаквилина или линезолида* были ассоциированы со значительным снижением вероятности смерти.

Применение АРТ и более эффективных противотуберкулезных препаратов ассоциировано с более низкой вероятностью смерти среди ВИЧ-положительных пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью.

Необходимо срочно обеспечить доступ к эффективной АРТ и противотуберкулезной терапии.”



Number at risk	Time since treatment initiation (months)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
HIV negative	5584	5425	5291	5166	5013	4753	4345	2764	1696	578	311
HIV positive and on ART	2445	2218	2098	2022	1942	1859	1672	1093	536	143	66
HIV positive and not on ART	403	314	277	266	250	236	215	164	95	33	17

Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis [Gregory P Bisson, MD](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31316-7/fulltext) et al. **Aug 2020**, The Lancet. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31316-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31316-7/fulltext)

Лекарственные взаимодействия АРВ-препаратов и новых противотуберкулезных препаратов



АРВ	Бедаквилин	Деламанид
Эфавиренц	Совместное применение невозможно	Отсутствие взаимодействия
Невирапин	Отсутствие информации о четкой дозировке	Возможное взаимодействие
Рилпавирин	Предположительное отсутствие взаимодействия	Предположительное отсутствие взаимодействия
LPV/r	Повышение концентрации BDQ может спровоцировать токсический эффект	Повышение концентрации BDQ может спровоцировать токсический эффект
ATV/r		
DAR/r		
Ралтегравир	Предположительное отсутствие взаимодействия	Недостаточно изучен, никакого взаимодействия не предполагается
Долутегравир		

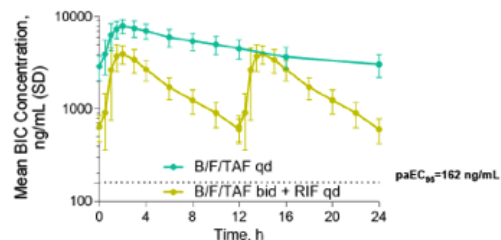
● Do Not Coadminister
 ■ Potential Interaction
 ▲ Potential Weak Interaction
 ◆ No Interaction Expected

<https://www.hiv-druginteractions.org>

	3TC	ABC	ATV	ATV/r	CAB (oral)	DOR	DRV/r	DTG	EFV	ETR	FTC	LPV	MVC	NVP	RAL	RPV	SQV	TDF	ZDV
Bedaquiline	◆	◆	■	■	◆	◆	■	◆	■	■	◆	■	◆	◆	◆	▲	●	◆	◆
Delamanid	◆	◆	■	■	◆	◆	■	◆	▲	◆	◆	■	◆	◆	◆	▲	●	◆	◆
Isoniazid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rifabutin	◆	◆	■	■	◆	■	■	◆	■	■	◆	■	■	▲	◆	■	■	◆	◆
Rifampicin	◆	▲	●	●	●	●	●	■	▲	●	◆	●	■	●	■	●	●	◆	■
Rifapentine	◆	◆	●	●	●	●	●	■	▲	●	◆	■	■	■	■	●	■	◆	◆

Новые АРВ препараты (BIC и TAF) – хорошие варианты ?

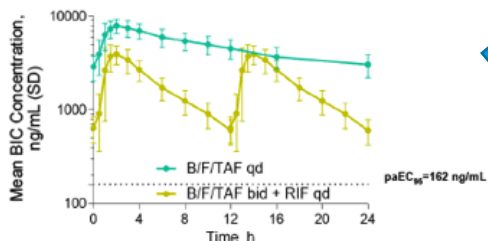
Results: Plasma BIC PK Following B/F/TAF qd vs B/F/TAF bid + RIF qd



BIC PK Mean (%CV)	B/F/TAF qd n=26 (ref)	B/F/TAF bid + RIF qd n=26 (test)	GLSM Ratio (90% CI)
AUC ₀₋₂₄ , ng•h/mL	115,000 (21)	45,600 (23)	39.5 (35.7, 43.7)
C _{max} , ng/mL	8530 (16)	4560 (19)	53.2 (49.1, 57.6)

- Daily BIC exposure (AUC₀₋₂₄) is expected to be ~60% lower following administration of B/F/TAF bid + RIF qd vs B/F/TAF qd

Results: Plasma BIC PK Following B/F/TAF qd vs B/F/TAF bid + RIF qd

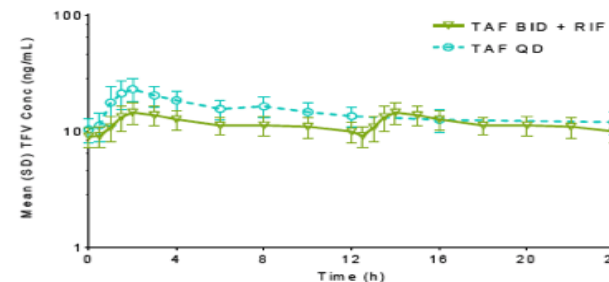


BIC PK Mean (%CV)	B/F/TAF qd n=26 (ref)	B/F/TAF bid + RIF qd n=26 (test)	GLSM Ratio (90% CI)
AUC ₀₋₂₄ , ng•h/mL	115,000 (21)	45,600 (23)	39.5 (35.7, 43.7)
C _{max} , ng/mL	8530 (16)	4560 (19)	53.2 (49.1, 57.6)
C _{trough} , ng/mL	3070 (28)	608 (30)	19.7 (17.2, 22.7)

- Daily BIC exposure (AUC₀₋₂₄) is expected to be ~60% lower following administration of B/F/TAF bid + RIF qd vs B/F/TAF qd
- Following administration of B/F/TAF bid + RIF qd, mean BIC C_t was reduced by ~80% vs B/F/TAF qd

BIC не подходит для условий с высоким бременем ТБ, где все еще используется RIF

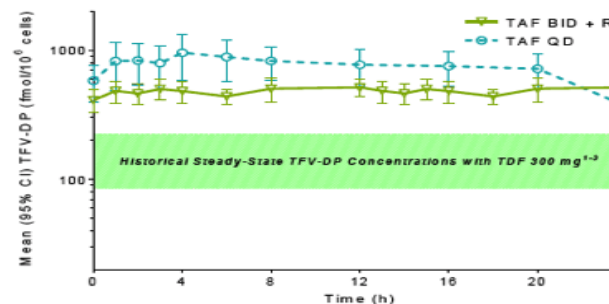
Results: Plasma TFV PK Following TAF BID + RIF vs TAF QD



TFV PK Mean (%CV)	TAF QD n=26 (ref)	TAF BID + RIF n=26 (test)	GLSM Ratio (90% CI)
AUC ₀₋₂₄ (ng•h/mL)	348 (20)	277 (19)	79.9 (73.1, 87.3)

- The total overall systemic plasma TFV exposure over 24 hours is expected to be ~20% lower following BID administration of TAF + RIF, versus TAF QD

Results: Intracellular PBMC-Associated TFV-DP Following TAF BID + RIF vs TAF QD



TFV-DP PK	GLSM Ratio (90% CI)
AUC ₀₋₂₄ (fmol•h/10 ⁶ cells)	76.3 (58.7, 99.2)

- Following BID administration of TAF plus RIF, the total 24 hour exposure of the intracellular PBMC-associated TFV-DP is expected to be modestly decreased by ~24%, versus TAF QD

1. Pruvost 2007 AAC 2007; 2. Damond JCM 2010; 3. Hawkins JAIDS 2005.

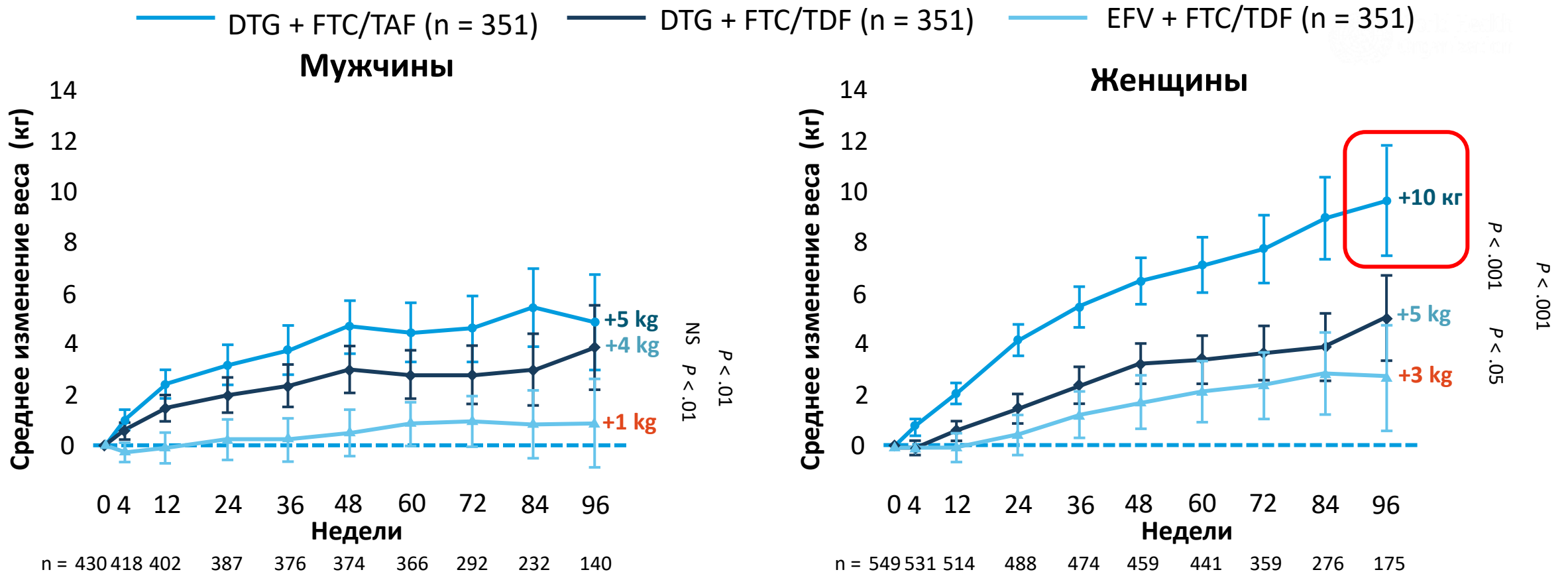
Важно помнить о побочном эффекте – прибавке в весе

ADVANCE: среднее изменение веса в разбивке по полу к 96 неделе

III фаза клинического испытания первой линии DTG + FTC/(TAF или TDF) по сравнению с EFV/FTC/TDF в ЮАР



Значительное более заметное увеличение веса на фоне получения **DTG** по сравнению с **EFV**, и на фоне получения **TAF** по сравнению с **TDF** на 96 нед.; плато в увеличении веса после 48 нед. наблюдается у мужчин, но не у женщин



Более высокая дозировка рифампицина у пациентов с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ, получающих EFV или DTG



Недавние сведения от CROI-2021
5-10 марта 2021 г.

- Более высокие дозировки рифампицина могут повысить эффективность противотуберкулезных схем и сократить необходимую продолжительность лечения.
- Повышение дозы рифампицина, наиболее часто применяемого рифампицина, исследовалось в основном среди ВИЧ-отрицательных больных туберкулезом.
- Совместное лечение туберкулеза и ВИЧ повышает риск лекарственного взаимодействия и токсичности, связанной с лекарственными препаратами.
- Исследование было сосредоточено на пациентах с сочетанной инфекцией ТБ-ВИЧ => Безопасность более высокой дозы рифампицина и его влияние на фармакокинетику (ФК) эфавиренца (EFV) или долутегравира (DTG).
- Впервые выявленные больные туберкулезом рандомизированы для лечения со стандартной (10 мг/кг) или более высокой (35 мг/кг) дозировкой рифампицина наряду со стандартным лечением туберкулеза.
- АРТ-наивные пациенты были рандомизированы для получения режимов АРТ на основе DTG или EFV.
- Пациенты, получавшие АРТ (DTG или EFV) при поступлении, продолжали придерживаться того же режима АРТ, однако прием DTG был скорректирован - с однократной суточной дозы до двухкратной суточной дозы.
- Отбор проб для оценки ФК проводили через 6 недель лечения туберкулеза с отбором проб для DTG через 12 часов после последней дозы (C_{trough}) и получали среднедозную концентрацию для EFV.
- Величина P и 95% ДИ были получены с использованием нескорректированной линейной регрессии на логарифмически преобразованные значения ФК в группе, получающей лечение, в качестве единственной независимой переменной.
- 120 пациентов, средний возраст 36 (30-43) лет ; 74 (61,7%) - мужчины.
- Среднее геометрическое значение (95% ДИ) C₁₂ для DTG было сходным в группах с высокими и стандартными дозами рифампицина
- Незначительная тенденция к снижению средних доз эфавиренза в группе высоких доз рифампицина, но вариабельность была высокой
- Побочные эффекты 3-4 степени были сходны в группах, получавших высокие и стандартные дозы рифампицина
- Негативация мокроты на 8-й неделе была выше в группах, получавших высокие дозы, по сравнению со стандартными дозами.

По сравнению со стандартной дозой, **трехкратное увеличение дозы рифампицина: не увеличивало риск нежелательных явлений у пациентов, получавших АРТ; по-видимому, улучшало негативацию культуры туберкулеза на 8-й неделе, не изменяло степени лекарственного взаимодействия с DTG.**

Взаимодействие рифампицина в высоких дозах с EFV требует дальнейшего изучения.

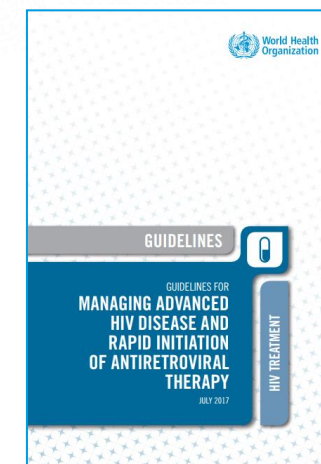
Table 1: Dolutegravir (DTG) trough and Efavirenz (EFV) mid-dose concentration in patients on high dose vs standard dose rifampicin.

	DTG group		EFV group	
	Arm 1A High dose (RIF 35 mg/kg)	Arm 1B Standard dose (RIF 10 mg/kg)	Arm 2A High dose (RIF 35 mg/kg)	Arm 2B Regular dose (RIF 10 mg/kg)
Number randomized, n	30	34	25	29
PK concentrations				
Geometric Mean	0.32	0.30	0.33	0.60
95% Confidence Interval*	0.11 – 0.95	0.11 – 0.82	0.02 – 4.87	0.06 – 6.02
P-value	0.918		0.72	

RIF – Rifampicin, DTG – Dolutegravir, CI = Confidence interval
DTG concentrations represented as trough drug concentration (C_{trough}) and EFV as mid-dose

Компоненты пакета лечебных мероприятий при прогрессирующем ВИЧ-заболевании (количество клеток CD4 <200 клеток/мм³ или клиническая стадия ВОЗ 3 или 4).

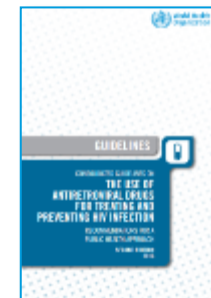
Areas for the package	Intervention	CD4 cell count	Adults and adolescents	Children
Screening and diagnosis	Sputum Xpert MTB/RIF as first test for TB diagnosis in symptomatic patients	any	yes	yes
	Urine LF-LAM for TB diagnosis in patients with symptoms and signs of TB	≤100 cells/mm ³ Or at any CD4 cell count value if seriously ill	yes	yes*
	Cryptococcal antigen (CrAg) screening	≤ 100 cells/mm ³	yes	no
Prophylaxis and pre-emptive treatment	Co-trimoxazole prophylaxis ^d	≤350 cells/mm ³ or WHO clinical stage 3 or 4 event. Any CD4 cell count value in settings with high prevalence of malaria and/or severe bacterial infections	yes	yes* **
	TB preventive treatment ^d	any	yes	yes ^d
	Fluconazole pre-emptive therapy for CrAg-positive patients without evidence of meningitis	< 100 cells/mm ³	yes	Not applicable (Screening not advised)
	Rapid ART initiation	any	yes	yes
ART initiation	Defer ART initiation if clinical signs and symptoms are suggestive of TB or cryptococcal meningitis	any	yes	yes
Adapted adherence support	Tailored counselling to ensure optimal adherence to advance disease care package, including home visits if feasible	< 200 cells/mm ³	yes	yes



Новые сводные руководства по ВИЧ-инфекции 2021 г. (АРТ)

МЕРОПРИЯТИЯ ПО ОБНОВЛЕНИЮ РУКОВОДСТВ В ОТНОШЕНИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	ВРЕМЕННЫЕ РАМКИ
Обновление клинических рекомендаций (использование средств диагностики, применяемых непосредственно в месте оказания медицинской помощи, EID&BH, обновление алгоритма ВН, использование вагинального кольца, Давивирин и сроки начала АРТ при сочетанной инфекции ТБ / ВИЧ)	Виртуальное совещание ГРР (28 сентября - октябрь 2020 г.)
Обновление рекомендаций по предоставлению услуг (частота клинических посещений и распределение АРТ препаратов; подходы к реорганизации медицинской помощи и ухода, подходы к соблюдению рекомендованных мер, сбор образцов с участием людей, не имеющих специальной медицинской подготовки ; диагностическая интеграция в сфере борьбы с ВИЧ, ТБ гепатитами и ИППП; интеграция медицинской помощи в связи с ВИЧ/НИЗ; интеграция программы ВИЧ/помощи семьям; психосоциальные мероприятия для подростков с ВИЧ-инфекцией, мероприятия по установлению связи между лечением ТБ и ВИЧ)	Виртуальное совещание ГРР (05-09 октября 2020 г.)
Экспертная оценка новых клинических рекомендаций и рекомендаций в отношении оказания услуг, экспертная оценка текстовой части	Октябрь –ноябрь 2020 г.
Представление новых рекомендаций Комитету по обзору рекомендаций ВОЗ (GRC)	Середина декабря 2020 г.
Обновление описательной части, таблиц, приложений, ссылок и включение предыдущих рекомендаций 2018/2019 гг. (т. е. обновление глав по диагностике ВИЧ, профилактике, АРТ, лечению сопутствующих заболеваний и сочетанных инфекций, предоставлению услуг, мониторингу и оценке)	Октябрь 2020 г. – декабрь 2020 г.
Одобрения обновленных рекомендаций 2020 г . Комитетом по обзору рекомендаций ВОЗ	Середина января 2021 г.
Консолидация всех рекомендаций по ВИЧ (окончательное редактирование, получение разрешения от руководства на публикацию)	Январь – начало февраля 2021 г.
<u>Выпуск обновленных Сводных руководств ВОЗ по лечению ВИЧ-инфекции</u>	Аналитические справки 17-18 марта , руководство - июль 2021 г.

Сентябрь
2020 г.



1-2
кв.
2021

Общая рекомендация/заключение :

Простые, доступные и эффективные программы должны быть внедрены во всех учреждениях, участвующих в мероприятиях по борьбе с туберкулезом и ВИЧ - инфекцией

SIMPLE, AFFORDABLE AND EFFECTIVE HIV/TB PROGRAMMES

All people living with HIV should have access to:

- Antiretroviral Therapy
- TB diagnostics and treatment
- Regular TB screening
- TB preventive therapy (if no TB symptoms)



All people living with TB should have access to:

- HIV testing and antiretroviral therapy
- TB treatment
- HIV prevention options

Приложение ВОЗ для лечения ВИЧ-инфекции и получения информации ВОЗ об услугах по тестированию на ВИЧ-инфекцию
Ознакомьтесь в режиме онлайн с **Руководством ВОЗ по лечению и помощи в связи с ВИЧ**, и тестированию на ВИЧ- 2019



WHO HIV Tx App

World Health Organization

WHO's consolidated guidelines for HIV treatment and care — all in one great app.

- ✓ Explore
- ✓ Save and share content
- ✓ See it offline
- ✓ Make it your own

Available on the App Store | GET IT ON Google Play

The advertisement features a smartphone displaying the app's interface, which includes a search bar and a list of articles. The background is a blue and white grid pattern.

WHO HTS INFO

HIV Testing Services (HTS)

World Health Organization

WHO HTS Info makes it easy to view WHO guidance on HIV testing on smartphones and tablets, online or off, everywhere.

Global partners commit to expand access to HIV testing

Available on the App Store | GET IT ON Google Play

The advertisement features a smartphone displaying the app's interface, which includes a search bar and a list of articles. The background is a green and white grid pattern.

- <https://hivtx.org>
- <https://hivtx.org/iphone>
- <https://hivtx.org/android>

Электронные версии
теперь у вас в руках!



Выражение признательности:

ШК ВОЗ, коллегам из ЕРБ ВОЗ

WHO Regional Office for Europe

UN City
Marmorvej 51
Copenhagen Ø
Denmark



WHO_Europe



facebook.com/WHOEurope



instagram.com/whoeurope



youtube.com/user/whoeuro



World Health
Organization

REGIONAL OFFICE FOR
Europe



Organisation
mondiale de la Santé

BUREAU REGIONAL DE L'
Europe



Weltgesundheitsorganisation

REGIONALBÜRO FÜR
Europa



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро